

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tasmar 100 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tolcapone.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Tasmar 100 mg se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, hexagonal, biconvexe, jaune pâle à jaune clair sur lequel sont gravées, sur une face, les mentions "TASMAR" et "100".

## **4. DONNEES CLINIQUES**

Etant donné que Tasmar doit être utilisé uniquement en association avec la lévodopa/bensérazide ou la lévodopa/carbidopa, les informations concernant la prescription de ces spécialités à base de lévodopa s'appliquent également lors de leur utilisation concomitante avec Tasmar.

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Tasmar est indiqué en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT (voir 5.1). En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement mortelle, Tasmar ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention (voir 4.4 et 4.8). En l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement, Tasmar doit être arrêté.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

L'administration de tasmar est réservée à la prescription et la surveillance des médecins expérimentés dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée.

#### *Posologie*

La dose recommandée de Tasmar est de 100 mg trois fois par jour, toujours en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa. Dans des cas exceptionnels, quand un bénéfice clinique supplémentaire escompté justifie le risque accru de réactions hépatiques, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour (voir 4.4 et 4.8). En l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement (indépendamment de la dose), Tasmar doit être arrêté. La dose thérapeutique maximale de 200 mg trois fois par jour ne doit pas être dépassée, car une efficacité supplémentaire n'a pas été démontrée à des doses plus élevées.

La fonction hépatique doit être contrôlée avant le début du traitement par Tasmar, puis surveillée toutes les 2 semaines pendant la première année de traitement, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines ensuite. Si la posologie est augmentée à 200 mg 3 fois par jour, un contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué avant d'augmenter la dose, puis recommencé suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus (voir 4.4 et 4.8).

Le traitement par Tasmar doit être également arrêté si le taux d'ALAT (alanine amino transférase) et/ou le taux d'ASAT (aspartate amino transférase) dépassent la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique (voir 4.4).

### **Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer durant le traitement par Tasmar :**

Compte tenu que Tasmar diminue la dégradation de la lévodopa dans l'organisme, des effets indésirables dus à l'augmentation de la concentration de lévodopa peuvent survenir au début du traitement par Tasmar. Dans les essais cliniques, la dose quotidienne de lévodopa a dû être réduite chez plus de 70 % des patients quand celle-ci était supérieure à 600 mg ou si les patients présentaient des dyskinésies modérées ou sévères avant le début du traitement.

La diminution moyenne de la dose quotidienne de lévodopa a été de 30% environ chez les patients pour lesquels un ajustement s'est révélé nécessaire. Lors de l'instauration du traitement par Tasmar, tous les patients doivent être informés des symptômes de surdosage en lévodopa et de la conduite à tenir dans un tel cas.

### **Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer à l'arrêt de Tasmar :**

Les recommandations qui suivent sont basées sur des considérations pharmacologiques et n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques. La dose de lévodopa ne doit pas être diminuée quand Tasmar est arrêté en raison d'effets indésirables liés à un surdosage en lévodopa. Cependant, si le traitement par Tasmar est interrompu pour une autre raison que le surdosage en lévodopa, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de celle-ci à une valeur égale ou supérieure à ce qu'elle était avant de commencer le traitement par Tasmar, en particulier si elle avait été fortement réduite à l'instauration de Tasmar. Dans tous les cas, les patients doivent être avertis des symptômes liés à un sous dosage en lévodopa et de la conduite à tenir s'ils apparaissent. Les ajustements de la lévodopa pourront être nécessaires surtout dans les 1 ou 2 jours suivant l'arrêt de Tasmar.

*Insuffisants rénaux (voir 5.2) :* aucun ajustement de la dose de Tasmar n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min).

*Insuffisants hépatiques (voir 4.3) :* Tasmar est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique ou une élévation des enzymes hépatiques.

*Personnes âgées :* aucun ajustement de la dose de Tasmar n'est recommandé chez les personnes âgées.

*Enfants :* Tasmar ne doit pas être utilisé chez les enfants en l'absence de données disponibles. Il n'y a pas d'utilisation potentielle identifiée de tolcapone en pédiatrie.

### *Mode d'administration*

Tasmar est administré par voie orale en trois prises quotidiennes. La première prise de Tasmar de la journée doit être associée à la première prise quotidienne de lévodopa ; les prises suivantes doivent être administrées environ 6 et 12 heures après.

Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir 5.2).

Les comprimés de Tasmar sont pelliculés et doivent être avalés entiers à cause du goût amer du tolcapone.

Tasmar peut être associé à toutes les formes pharmaceutiques de lévodopa/bensérazide et de lévodopa/carbidopa (voir également 4.5).

## **4.3 Contre-indications**

Tasmar est contre-indiqué chez les patients présentant :

- des signes d'atteinte hépatique ou une élévation des enzymes hépatiques
- des dyskinésies sévères
- des antécédents de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique ou d'hyperthermie.
- une hypersensibilité au tolcapone ou à l'un des constituants du produit.
- Pheochromocytome

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

**Le traitement par Tasmar ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée, afin de permettre une évaluation appropriée du rapport bénéfices/risque. Tasmar ne doit être prescrit qu'après une information complète du patient sur les risques encourus .**

**Tasmar doit être arrêté si on n'observe pas de bénéfices cliniques nets dans les 3 semaines suivant le début du traitement quelle que soit la dose.**

**En raison du risque d'atteinte hépatique aiguë, rare, mais potentiellement mortelle, Tasmar n'est indiqué que chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT. Le contrôle régulier des enzymes hépatiques ne permet pas de prévoir de façon fiable la survenue d'une hépatite fulminante. Cependant, il est communément admis que le dépistage précoce d'une atteinte hépatique médicamenteuse associé à l'arrêt immédiat du médicament suspect augmente les chances de guérison. Les hépatites ont le plus souvent été observées entre 1 et 6 mois après le début du traitement par Tasmar. Il faut également noter que les femmes semblent avoir un risque plus élevé d'atteinte hépatique (voir 4.8).**

**Avant d'instaurer le traitement : si les tests fonctionnels hépatiques sont anormaux ou en cas de signes d'altération de la fonction hépatique, Tasmar ne doit pas être prescrit. En cas de prescription de Tasmar, le patient doit être informé sur les signes et les symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique et sur le fait de contacter immédiatement son médecin.**

**Pendant le traitement : la fonction hépatique doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant la première année de traitement, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines ensuite. Si la posologie est augmentée à 200 mg 3 fois par jour, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant d'augmenter la dose et les contrôles doivent être répétés suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus. Le traitement doit être interrompu immédiatement si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT dépasse la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique (nausées persistantes, fatigue, léthargie, anorexie, ictère, urines foncées, prurit et sensibilité de l'hypochondre droit).**

**Si le traitement est arrêté : les patients présentant des signes d'atteinte hépatique aiguë sous Tasmar chez qui ce traitement a été arrêté peuvent courir un risque accru d'insuffisance hépatique en cas de réintroduction de Tasmar. En conséquence, la reprise de ce traitement ne doit pas être envisagée chez ces patients.**

**Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) :**

**Chez les patients parkinsoniens, le SMN a tendance à survenir quand on interrompt ou arrête les médicaments renforçant les effets dopaminergiques. Par conséquent, si des signes apparaissent après la diminution ou l'arrêt de Tasmar, le médecin doit envisager d'augmenter la dose de lévodopa du patient (voir 4.2).**

**Des cas isolés compatibles avec un SMN ont été associés à un traitement par Tasmar. Les symptômes ont le plus souvent débuté durant le traitement par Tasmar ou peu de temps après son arrêt. Le SMN se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies et tremblements), des modifications de la conscience (agitation, confusion, stupeur et coma), une élévation de la température, une dysautonomie (labilité tensionnelle, tachycardie) et une élévation du taux sérique de créatine-phosphokinase (CPK) pouvant résulter de la myolyse. Un diagnostic de SMN doit être envisagé même si tous ces symptômes ne sont pas présents. A la suite de ce diagnostic, Tasmar doit être immédiatement arrêté et le patient étroitement surveillé.**

**Avant l'instauration du traitement : pour réduire le risque de SMN, Tasmar ne doit pas être prescrit chez des patients présentant des dyskinésies sévères ou ayant des antécédents de SMN, avec rhabdomyolyse ou hyperthermie (voir 4.3). Les patients prenant plusieurs médicaments exerçant des effets sur le SNC (par exemple, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les anticholinergiques) peuvent présenter un risque augmenté de développement d'un SMN.**

*Dyskinésies, nausées et autres réactions indésirables liées à la lévodopa* : certains patients peuvent présenter une augmentation d'effets indésirables associées à la lévodopa. La diminution de la dose de lévodopa (voir 4.2) permet souvent de diminuer ces effets indésirables.

*Diarrhées* : lors des essais cliniques, 16% et 18% des patients recevant respectivement Tasmar 100 mg et 200 mg trois fois par jour ont souffert de diarrhées, comparativement à 8% des patients recevant le placebo. Les diarrhées associées à Tasmar sont généralement apparues 2 à 4 mois après l'instauration du traitement. Les diarrhées ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5% et 6% des patients recevant respectivement Tasmar 100 mg et 200 mg trois fois par jour, comparativement à 1% des patients recevant le placebo.

*Interactions avec le bensérazide* : en raison de l'interaction entre le bensérazide à forte dose et le tolcapone (se traduisant par une augmentation des concentrations de bensérazide), le prescripteur devra, jusqu'à plus ample expérience, surveiller les effets indésirables dose dépendants (voir 4.5).

*Inhibiteurs de la MAO*: Tasmar ne doit pas être administré en association à des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) (tels que la phénelzine ou la tranlylcypromine). L'association d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B équivaut à une inhibition non sélective de la MAO et ils ne doivent donc pas être administrés en même temps que Tasmar et la lévodopa associée (voir également 4.5). Les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B ne doivent pas être utilisés à des doses supérieures à celles recommandées (par exemple, sélégiline 10 mg/jour) quand ils sont administrés en association à Tasmar.

*Warfarine* : compte tenu que l'information clinique sur l'association de la warfarine et du tolcapone est limitée, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés en cas de co-administration.

*Intolérance au lactose* : chaque comprimé contient 7,5 mg de lactose. Cette quantité est probablement insuffisante pour provoquer des symptômes d'intolérance au lactose.

Les patients ayant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

*Populations particulières*: la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).. On ne dispose d'aucune donnée sur la tolérance du tolcapone chez ces patients (voir 5.2).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Tasmar en tant qu'inhibiteur de la COMT, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable des effets indésirables dopaminergiques observés après l'instauration du traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les plus fréquents de ces effets indésirables sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syncope, apparition de symptômes en position orthostatique, constipation, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations.

La lévodopa a été associée à une somnolence et à des accès de sommeil d'apparition soudaine. Un endormissement soudain pendant des activités quotidiennes, dans certains cas sans signes avant-coureurs, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la survenue de ces effets et doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines pendant le traitement par lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des

machines. Par ailleurs, une réduction des doses de lévodopa ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

*Liaison aux protéines* : bien que le tolcapone soit fortement lié aux protéines, des études *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques, il ne déplace pas la warfarine, le tolbutamide, la digitoxine et la phénytoïne de leurs sites de liaison.

*Catécholamines et autres médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)* : le tolcapone peut influencer sur la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par la COMT. Aucun effet n'a été observé sur la pharmacocinétique de la carbidopa, substrat de la COMT. Une interaction avec le bensérazide a été observée, pouvant conduire à une augmentation des taux de bensérazide et de son métabolite actif. L'importance de l'effet a varié avec la dose de bensérazide. Les concentrations plasmatiques de bensérazide observées après la co-administration de tolcapone et de bensérazide -25 mg/lévodopa sont restées dans l'intervalle des valeurs observées avec l'association lévodopa/bensérazide seule. D'autre part, la co-administration de tolcapone et de bensérazide -50 mg/lévodopa pourrait entraîner des concentrations plasmatiques de bensérazide supérieures aux concentrations généralement observées avec l'association lévodopa/bensérazide seule. Les effets du tolcapone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par la COMT, tels que l'alpha-méthildopa, la dobutamine, l'apomorphine, l'adrénaline et l'isoprénaline, n'ont pas été évalués. Le prescripteur doit être vigilant sur les effets indésirables causés par une éventuelle augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments quand ils sont associés à Tasmар.

*Effets du tolcapone sur le métabolisme d'autres médicaments* : en raison de son affinité *in vitro* pour le cytochrome *CYP2C9*, le tolcapone peut interférer avec le métabolisme des médicaments comme le tolbutamide et la warfarine dont la clairance dépend de cette voie métabolique. Dans une étude d'interaction, le tolcapone n'a pas modifié la pharmacocinétique du tolbutamide. Des interactions significatives sur le plan clinique impliquant le cytochrome *CYP2C9* paraissent donc improbables.

Les informations cliniques relatives à l'association de warfarine et de tolcapone étant limitées, les paramètres de la coagulation doivent être contrôlés en cas de co-administration de ces médicaments.

Le tolcapone n'a pas modifié la pharmacocinétique de la désipramine, bien que la glycoconjugaison constitue la principale voie métabolique de ces deux substances.

*Médicaments augmentant les taux de catécholamines* : étant donné que le tolcapone interfère avec le métabolisme des catécholamines, des interactions avec d'autres médicaments modifiant les taux de catécholamines sont théoriquement possibles.

Le tolcapone n'a pas modifié l'effet de l'éphédrine, un sympathomimétique indirect, sur les paramètres hémodynamiques ou sur les taux plasmatiques de catécholamines, que ce soit au repos comme à l'effort. La tolérance de l'éphédrine n'ayant pas été modifiée par le tolcapone, ces médicaments peuvent être administrés simultanément.

Lors de l'administration de Tasmар en association avec la lévodopa/carbidopa et la désipramine, aucune modification significative de la pression artérielle, du pouls et des concentrations plasmatiques de la désipramine n'a été rapportée. Au total, la fréquence des effets indésirables a légèrement augmenté. Ces effets indésirables étaient prévisibles, compte tenu des effets indésirables connus de chacun de ces trois produits. La prudence est donc de rigueur lorsque de puissants inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline tels que la désipramine, la maprotiline ou la venfalaxine sont administrés à des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par Tasmар et la lévodopa associée.

Lors des essais cliniques, les patients traités par Tasmар et la lévodopa associée ont présenté un profil d'effets indésirables similaire, indépendamment de la prise concomitante ou non de sélégiline (un inhibiteur de la MAO-B).

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

**Grossesse** : chez le rat et le lapin, une embryofœtotoxicité a été observée après l'administration de tolcapone (voir 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas établi.

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de tolcapone chez les femmes enceintes. Aussi Tasmar ne doit-il être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.

**Allaitement** : dans les études chez l'animal, le tolcapone est excrété dans le lait maternel.

L'innocuité du tolcapone chez le nourrisson n'est pas établie; par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Tasmar.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude des effets de Tasmar sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée.

Les essais cliniques ne permettent pas de conclure que Tasmar peut entraîner une inaptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Toutefois, les patients doivent être informés que cette aptitude peut être compromise par leurs symptômes parkinsoniens.

Tasmar en tant qu'inhibiteur de la COMT, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable des effets indésirables dopaminergiques observés après le traitement par des inhibiteurs de la COMT.

Les patients traités par lévodopa et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'exercer une activité (par exemple l'utilisation de machines) où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou exposer d'autres personnes à un risque d'accidents graves ou de décès jusqu'à la disparition de ces effets ( voir également 4.4).

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents, observés à une fréquence plus élevée que chez les patients traités avec un placebo, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tasmar en tant qu'inhibiteur de la COMT, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique résultante peut conduire à des effets indésirables dopaminergiques observés après l'instauration du traitement par des inhibiteurs de la COMT. Les plus fréquents de ces effets indésirables sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syncope, apparition de symptômes en position orthostatique, constipation, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations.

Lors des essais cliniques, le seul effet indésirable entraînant fréquemment un arrêt du traitement par Tasmar a été la diarrhée (voir 4.4).

1% des patients traités par trois administrations quotidiennes de 100 mg et 3% des patients traités par trois administrations quotidiennes de 200 mg ont présenté une augmentation – jusqu'à plus de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) - du taux d'alanine aminotransférase (ALAT). Cette augmentation a été à peu près deux fois plus fréquente chez les femmes. Elle est généralement apparue 6 à 12 semaines après le début du traitement et n'était pas associée à des symptômes ou à des signes cliniques. Dans la moitié des cas environ, les taux de transaminases sont revenus spontanément à leur valeur initiale alors que les patients étaient encore sous traitement. Dans les autres cas, le traitement a été interrompu et les taux de transaminases sont revenus à leur valeur initiale.

De rares cas d'atteinte hépato-cellulaire sévère aboutissant au décès ont été rapportés après la commercialisation du produit (voir 4.4).

Des cas isolés de patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques (voir 4.4) ont été rapportés après l'arrêt ou la diminution des doses de Tasmar et après l'introduction de Tasmar lorsque celle-ci s'accompagnait d'une diminution significative d'autres agents dopaminergiques associés. De plus, une rhabdomyolyse secondaire à un SMN ou à des dyskinésies sévères a été observée.

*Coloration de l'urine* : le tolcapone et ses métabolites sont de couleur jaune et peuvent provoquer une coloration jaune intense de l'urine, sans signification clinique.

Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables avec un lien potentiel de causalité avec Tasmar, rapportés dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en groupes parallèles, contrôlés par placebo, chez des patients atteints de maladie de Parkinson.

**Résumé des effets indésirables potentiellement liés à Tasmar avec leurs incidences dans les essais de phase III contrôlés par placebo :**

Effets indésirables	Placebo	100 mg 3 fois/jour	200 mg 3 fois/jour
	N=298 (%)	Tolcapone N=296 (%)	Tolcapone N=298 (%)
Dyskinésie	19,8	41,9	51,3
Nausées	17,8	30,4	34,9
Troubles du sommeil	18,1	23,6	24,8
Dystonie	17,1	18,6	22,1
Majoration de l'activité onirique	17,1	21,3	16,4
Anorexie	12,8	18,9	22,8
Symptômes orthostatiques	13,8	16,6	16,8
Somnolence	13,4	17,9	14,4
Diarrhée	7,7	15,5	18,1
Etourdissements	9,7	13,2	6,4
Confusion	8,7	10,5	10,4
Céphalées	7,4	9,8	11,4
Hallucination	5,4	8,4	10,4
Vomissements	3,7	8,4	9,7
Constipation	5,0	6,4	8,4
Infections des voies respiratoires supérieures	3,4	4,7	7,4
Hypersudation	2,3	4,4	7,4
Sécheresse de la bouche	2,3	4,7	6,4
Douleurs abdominales	2,7	4,7	5,7
Syncope	2,7	4,1	5,0
Coloration de l'urine	0,7	2,4	7,4
Dyspepsie	1,7	4,1	3,0
Syndrome grippal	1,7	3,0	4,0
Douleurs thoraciques	1,3	3,4	1,0
Hypokinésie	0,7	0,7	2,7

**4.9 Surdosage**

Des cas isolés de surdosage accidentel ou intentionnel avec tolcapone ont été rapportés. Cependant, les manifestations cliniques de ces cas étant très diverses, aucune conclusion globale n'a pu en être tirée.

La dose la plus élevée de tolcapone qui a été administrée à l'être humain a été de 800 mg trois fois par jour, avec et sans administration concomitante de lévodopa, au cours d'une étude d'une semaine menée chez des volontaires sains âgés. Les concentrations plasmatiques maximales de tolcapone à cette

posologie ont été de 30 µg/ml en moyenne (en comparaison à 3 et 6 µg/ml pour respectivement 100 et 200 mg de tolcapone trois fois par jour). Nausées, vomissements et vertiges ont été observés, en particulier lors d'associations avec la lévodopa.

*Conduite à tenir en cas de surdosage* : l'hospitalisation est recommandée. Il est nécessaire de prendre les mesures générales visant à préserver les fonctions vitales. Compte tenu des propriétés physico-chimiques du produit, il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

Le tolcapone est un inhibiteur, sélectif et réversible, de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), actif par voie orale. Administré en même temps que la lévodopa et qu'un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (AADC-I), il stabilise les concentrations plasmatiques de lévodopa en réduisant sa transformation métabolique en 3-méthoxy-4-hydroxy-L-phénylalanine (3-OMD).

Des taux plasmatiques élevés de 3-OMD ont été associés à une réponse médiocre à la lévodopa chez des patients atteints de maladie de Parkinson. Le tolcapone réduit fortement la formation de 3-OMD.

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiparkinsonien; code ATC : N04BX01

*Pharmacologie clinique* :

Des études menées chez des volontaires sains ont montré que le tolcapone administré par voie orale induit une inhibition réversible de l'activité de la COMT dans les érythrocytes humains. Cette inhibition est étroitement liée à la concentration plasmatique de tolcapone. Avec 200 mg de tolcapone, l'inhibition maximale de l'activité érythrocytaire de la COMT est en moyenne supérieure à 80%. A la posologie de trois administrations quotidiennes de 200 mg de Tasmar, l'inhibition de l'activité érythrocytaire de la COMT est de 30 à 45%, sans développement d'une accoutumance.

Une augmentation transitoire de l'activité érythrocytaire de la COMT, supérieure au niveau mesuré avant traitement, a été observée après l'arrêt du tolcapone. Toutefois, une étude menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson a confirmé qu'il n'y avait, après l'arrêt du traitement, aucune modification significative de la pharmacocinétique de la lévodopa ou de la réponse du patient à la lévodopa par rapport aux données recueillies avant le traitement.

Lorsque Tasmar est administré en même temps que la lévodopa, il accroît d'environ deux fois la biodisponibilité relative (ASC) de la lévodopa. Ceci est dû à une diminution de la clairance de la lévodopa, impliquant ainsi un allongement de sa demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ). En général, la concentration plasmatique maximale moyenne de la lévodopa ( $C_{max}$ ) et le temps nécessaire pour l'atteindre ( $t_{max}$ ) n'ont pas été modifiés. L'effet se manifeste dès la première prise. Les études menées chez des volontaires sains et des patients atteints de maladie de Parkinson ont confirmé que l'effet maximal est obtenu avec 100-200 mg de tolcapone. Le tolcapone a entraîné une baisse marquée et dose-dépendante des taux plasmatiques de 3-OMD lorsqu'il a été administré en association avec la lévodopa et un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (AADC-I) (bensérazide ou carbidopa).

L'effet du tolcapone sur la pharmacocinétique de la lévodopa est similaire, quelle que soit la forme pharmaceutique de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa; il est indépendant de la dose de lévodopa, du rapport quantitatif entre lévodopa et AADC-I (bensérazide ou carbidopa) et de l'utilisation de formes à libération prolongée.

### Etudes cliniques :

Des études cliniques contrôlées en double insu ont montré une réduction significative de 20 à 30 % des périodes OFF et une augmentation équivalente des périodes ON, accompagnée d'une diminution de la sévérité des symptômes chez les patients fluctuants recevant Tasmar. L'évaluation globale de l'efficacité par les investigateurs a également montré une amélioration significative.

Une étude en double insu a comparé Tasmar avec l'entacapone chez des patients atteints de maladie de Parkinson qui présentaient au moins 3 heures de période OFF par jour alors qu'ils recevaient un traitement par lévodopa optimisé. Le critère principal était le pourcentage de patients avec une amélioration des périodes ON passant de 1 heure à 3 heures (voir tableau 1)

**Tableau 1 : Critère principal et secondaire de l'étude en double insu**

	Entacapone N=75	Tolcapone N=75	p valeur	95% IC
<b>Critère principal</b>				
Nombre (pourcentage) avec réponse $\geq 1$ heure de période ON	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0.191	-5.2;26.6
<b>Critère secondaire</b>				
Nombre (pourcentage) avec amélioration modérée ou importante	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0.080	-1.4;28.1
Nombre (pourcentage) d'amélioration à la fois du critère primaire et secondaire	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aux doses thérapeutiques, la pharmacocinétique du tolcapone est linéaire et indépendante de l'administration concomitante d'une association de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase d'un acide aminé aromatique (bensérazide ou carbidopa).

*Absorption* : le tolcapone est rapidement absorbé, le  $t_{max}$  étant de 2 heures environ. La biodisponibilité absolue après administration orale est d'environ 65 %. Aucune accumulation du tolcapone n'est observée à la posologie de 100 ou 200 mg trois fois par jour. A ces doses, la  $C_{max}$  est approximativement de 3  $\mu\text{g/ml}$  et 6  $\mu\text{g/ml}$ , respectivement. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption du tolcapone, mais la biodisponibilité relative d'une dose de tolcapone prise avec un repas reste de 80 à 90%.

*Distribution* : le volume de distribution ( $V_{ss}$ ) du tolcapone est faible (9 l). Le tolcapone diffuse peu dans les tissus en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (> 99,9%). Des études *in vitro* ont montré que le tolcapone est principalement lié à l'albumine sérique.

*Métabolisme/élimination* : le tolcapone est presque totalement métabolisé avant son excrétion. Seule une très faible quantité de substance (0,5% de la dose) se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. La principale voie métabolique du tolcapone est sa conjugaison en glucuronide inactif. De plus, le composé est méthylé par la COMT en 3-O-méthyl-tolcapone et métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et P450 2A6 en un alcool primaire (hydroxylation du groupe méthyle), lequel est ensuite oxydé en acide carboxylique. La formation de l'amine correspondante par réduction, ainsi que la N-acétylation subséquente, sont faibles. Après administration orale, 60% des substances dérivées du produit sont éliminées dans les urines et 40% dans les fèces.

Le tolcapone est un médicament à faible coefficient d'extraction (coefficient d'extraction = 0,15), présentant une clairance systémique modérée, de 7 l/h environ. Le  $t_{1/2}$  du tolcapone est de 2 heures environ.

*Insuffisance hépatique* : en raison du risque d'atteinte hépatique observé après la commercialisation, Tasmart est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique ou d'élévation des enzymes hépatiques. Une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique a montré qu'une hépatopathie modérée non cirrhotique n'avait aucun impact sur la pharmacocinétique du tolcapone. Toutefois, chez les patients présentant une cirrhose modérée, la clairance du tolcapone non lié a été réduite de presque 50%. Cette diminution pourrait accroître de deux fois la concentration moyenne de produit non lié.

*Insuffisance rénale* : la pharmacocinétique du tolcapone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, la relation entre la fonction rénale et la pharmacocinétique du tolcapone a été évaluée en pharmacocinétique de population au cours des essais cliniques. Les données issues de plus de 400 patients ont confirmé que la pharmacocinétique du tolcapone n'est pas modifiée par la fonction rénale dans un large intervalle de valeurs de clairance de la créatinine (30-130 ml/min). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que seulement une quantité négligeable de tolcapone inchangé est excrétée dans l'urine et que le métabolite principal, le tolcapone-glucuronide, est éliminé à la fois dans l'urine et la bile (fèces).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

*Cancérogenèse, mutagenèse* : au cours d'une étude de cancérogenèse d'une durée de 24 mois, 3% et 5% des rats traités respectivement à dose moyenne et à haute dose ont présenté des tumeurs épithéliales rénales (adénomes et carcinomes). Cependant, il n'a pas été observé de toxicité rénale dans le groupe traité à faible dose. Dans l'étude de cancérogenèse chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins a été observée chez les rats traités à haute dose. Il n'y a pas eu de résultats similaires dans les études de cancérogenèse chez la souris ou chez le chien.

*Mutagenèse* : le tolcapone ne s'est pas avéré génotoxique dans une série complète d'études de mutagenicité.

*Toxicité sur la reproduction* : lorsque le tolcapone est administré seul, aucun effet tératogène ni effet significatif sur la fertilité n'a été observé.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé* :

Hydrogénophosphate de calcium (anhydre)

Cellulose microcristalline

Polyvidone K30

Glycollate d'amidon sodique

Lactose monohydraté

Talc

Stéarate de magnésium

*Enrobage* :

Méthylhydroxypropylcellulose

Talc

Oxyde de fer jaune (E 172)

Ethylcellulose

Dioxyde de titane (E 171)

Triacétine

Laurylsulfate de sodium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Tasmar est disponible en plaquettes alvéolées thermoformées en PVC/PE/PVDC (boîtes de 30 et 60 comprimés pelliculés), ainsi qu'en flacons de verre (de 100 comprimés pelliculés). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination**

Pas d'exigences particulières

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Valeant Pharmaceuticals Ltd.  
Cedarwood, Chineham Business Park  
Crockford Lane  
Basingstoke  
Hampshire, RG24 8WD

Royaume-Uni

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Tasmar 100 mg comprimés : EU/1/97/044/001-3

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

27 août 1997

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**